

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **20 anos de Transplante Hepático: um caso clínico**

Daniela da Luz Silva Rodrigues



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Gastrenterologia

### **20 anos de Transplante Hepático: um caso clínico**

Daniela da Luz Silva Rodrigues

**Orientado por:**

Professor Doutor Rui Tato Marinho

---

**JULHO'2018**

## Resumo

O transplante hepático constitui a única opção curativa no tratamento da doença hepática terminal. O maior constrangimento inerente a esta opção terapêutica é a escassez de órgãos viáveis para doação face às necessidades globais. Tal como qualquer procedimento cirúrgico existem riscos associados a este, mas estes não suplantam os benefícios na sobrevida destes doentes. Para além das complicações cirúrgicas, existem ainda complicações consequentes da terapêutica médica imunossupressora, que a longo prazo podem acarretar morbilidade significativa, e uma importante diminuição da qualidade de vida dos doentes transplantados.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 82 anos de idade, com antecedentes pessoais de hepatite C e cirrose hepática, submetida a transplante hepático há 26 anos e sob imunossupressão com Ciclosporina. Desde então sem sinais de disfunção ou rejeição do enxerto, mas com declínio progressivo da função renal, encontrando-se desde 2016 no estadio V de doença renal crónica, sob hemodiálise. Apesar da insuficiência renal crónica, consequência conhecida da terapêutica imunossupressora, é notável a longevidade do enxerto e a qualidade de vida da doente durante mais de 20 anos após o transplante, e um exemplo importante de tolerância imunológica no que toca a transplantes de órgãos sólidos.

**Palavras-chave:** transplante hepático, imunossupressão, hepatite C, doença renal crónica.

## **Abstract**

Liver transplant is the only curative option for patients with terminal liver disease. The biggest concern regarding this therapeutic option is organ shortage due to higher global needs. Just like any other surgical procedure there are risks associated with it, but they don't supplant the benefits in long-term survival for these patients. Besides surgical complications, we also have to consider the medical complications due to immunosuppressive therapy, which in long-term carry considerable morbidity and are a major cause of poor quality of life in transplanted patients.

Clinical case: Female patient, 82 years old, with personal antecedents of hepatitis C and liver cirrhosis, submitted to liver transplant 26 years ago and under immunosuppression with Cyclosporine. Since then with no signs of allograft dysfunction or rejection, but with progressive renal function decline, being since 2016 on stage V of chronic renal disease and under hemodialysis. Despite chronic renal failure, a well-known consequence of the immunosuppressive therapy, graft longevity and the patient's quality of life for more than 20 years after transplantation are noteworthy, and an important example of immune tolerance for solid organ transplants.

**Key-words:** liver transplant, immunosuppression, hepatitis C, chronic kidney disease.

# Índice

<b>1. Introdução</b>	6
1.1. Dados estatísticos	6
1.2. Epidemiologia e indicações para transplante	7
1.3. Contraindicações	8
1.4. Terapêutica imunossupressora	8
1.5. Complicações associadas	10
1.5.1. Lesão renal	10
1.5.2. Hipertensão arterial	11
1.5.3. Diabetes <i>mellitus</i>	13
1.5.4. Dislipidemia	14
1.5.5. Síndrome metabólica	15
1.5.6. Obesidade	15
1.5.7. Neoplasias	16
1.6. <i>Outcome</i> e qualidade de vida pós-transplante	17
1.7. Ideias-chave	19
<b>2. Caso clínico</b>	20
<b>3. Discussão</b>	23
3.1. Hepatite C	23
3.2. Tolerância operacional	25
3.3. Estratégias para prevenir ou reduzir a DRC	26
3.4. Terapia com células T reguladoras	29
<b>4. Conclusão</b>	30
<b>5. Agradecimentos</b>	31
<b>6. Referências</b>	32

# 1. Introdução

Em 1963, Starzl realiza o primeiro transplante hepático em humanos, mas só em 1967 foi conseguido com sucesso. Contudo, até ao início dos anos 80, em que o regime imunossupressor se baseava em corticosteroides e azatioprina, a taxa de sobrevivência ao fim de 1 ano pós-transplante era de apenas 15%. Com a aprovação da ciclosporina como terapêutica imunossupressora em 1983, esta taxa começou a melhorar, sendo nos dias de hoje a sobrevida a 1 ano de cerca de 90%. A expansão do uso deste procedimento cirúrgico como opção curativa no tratamento da doença hepática terminal foi possível graças, não só ao desenvolvimento de uma solução de preservação que aumentou o tempo de conservação do órgão fora do corpo humano, como também devido ao surgimento de novos imunossupressores, tais como o tacrolimus e os inibidores dos recetores da IL-2.<sup>(1)</sup>

A alocação de órgãos também sofreu mudanças ao longo dos anos, sendo o sistema atual baseado no score de MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*). Este score baseia-se nos valores de INR, creatinina e bilirrubina séricas para predizer a sobrevivência do candidato, dando um score final igual ou superior a 1. Este sistema foi desde a sua criação modificado, de modo a que se o doente tiver realizado hemodiálise pelo menos duas vezes na semana anterior, o valor de creatinina a ser usado é de 4,0mg/dL.<sup>(2)</sup> Se o score total for: inferior a 9, a mortalidade observada aos 3 meses é de 1,9 a 3,7%; entre 10 e 19 a mortalidade é de 6 a 20%; entre 20 e 29 de 19,6 a 45,5%; entre 30 e 39 de 52,6 e 74,5%; e superior ou igual a 40 de 71 a 100%.<sup>(3)</sup>

## 1.1. Dados Estatísticos

No ano de 2016, o número total de órgãos transplantados a nível mundial foi de 107866, sendo que desses 23546 foram referentes ao transplante hepático, o que corresponde a 21,83% de todos os transplantes realizados. Quanto à realidade europeia, foram realizados um total de 42370 transplantes, dos quais 9990 foram hepáticos, correspondendo a 23,58% dos transplantes nesse ano. Em Portugal, o número de transplantes nesse ano foi de 864, em que 272 destes foram transplantes hepáticos, o que corresponde a 31,48% do total de transplantes no nosso país, uma percentagem claramente superior à verificada na Europa e no mundo.<sup>(4)</sup>

Na figura 1 representada abaixo podemos ver a evolução do número total de transplantes de fígado de 2006 a 2016 a nível mundial, europeu e em Portugal.

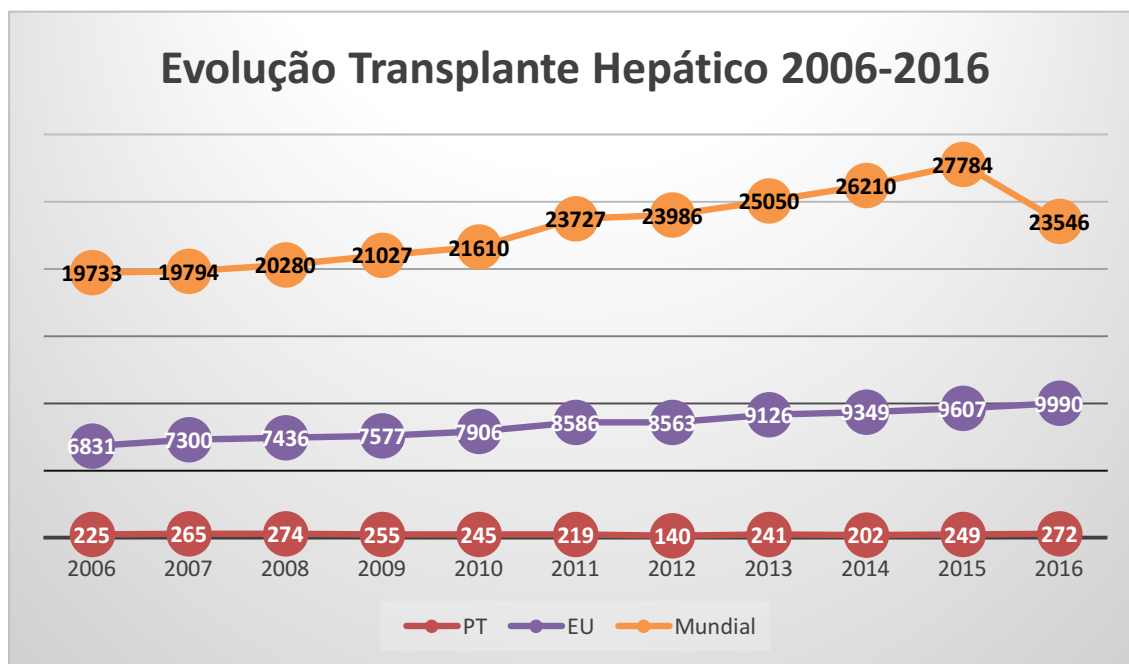


Figura 1 - Evolução do nº de transplantes hepáticos entre 2006 e 2016

## 1.2. Epidemiologia e indicações para transplante

A doença hepática crónica é a 7ª causa de morte na Europa, a 12ª nos Estados Unidos e a 5ª causa de morte precoce em Portugal, tendo como principais entidades etiológicas responsáveis o álcool, a obesidade e as hepatites C e B. É de realçar que os homens são os mais afetados por esta patologia, e que Portugal é o 10º país a nível mundial com maior consumo de bebidas alcoólicas.<sup>(5)</sup>

O transplante hepático torna-se a última alternativa para aqueles que sofrem de hepatopatia grave e irreversível, cujos restantes tratamentos médicos ou cirúrgicos já não trazem qualquer melhoria clínica para o doente.

A principal indicação para transplante hepático em adultos é a cirrose hepática em estadio terminal, qualquer que seja a etiologia da mesma. Em Portugal, a causa mais comum desta patologia continua a ser o álcool. Outras das principais entidades etiológicas que constituem indicações para transplante são: colangite biliar primária e secundária, colangite esclerosante primária, doença de Caroli, hepatite autoimune (HAI), cirrose criptogénica, hepatite fulminante, trombose da veia hepática, hepatite viral crónica, tumores hepatobiliares primários não metastáticos, esteatohepatite não alcoólica (NASH); polineuropatia amiloide familiar (PAF); doença de Wilson; hemocromatose; défice de  $\alpha$ 1-antitripsina; e algumas doenças hepáticas pediátricas como a atresia biliar ou a Hiperoxalúria primária.<sup>(6, 7)</sup> De todas estas, a hepatopatia alcoólica e a hepatite C crónica são as indicações mais comuns, correspondendo a mais de 40% dos doentes submetidos a

transplante. Antes do surgimento dos novos agentes antivirais de ação direta, a reinfeção do enxerto pelo VHC era universal, no entanto, a sua sobrevida e do doente eram comparáveis às dos outros subgrupos de doentes; já nos doentes com hepatite B, a sua sobrevida pós-transplante encontra-se 10 a 20% reduzida comparativamente aos outros subgrupos. <sup>(6)</sup>

### **1.3. Contraindicações**

Podemos dividir as contraindicações para o transplante em absolutas e relativas. As absolutas incluem qualquer doença sistémica que ameace a vida, doenças cardiovascular ou pulmonar em fase avançada, neoplasia extra-hepatobiliar, infeções bacterianas ou fúngicas extra-hepáticas não controladas, anomalias congénitas potencialmente fatais e incorrigíveis, carcinomas metastáticos e abuso ativo de álcool ou drogas. Dentro das contraindicações relativas podemos incluir: idade superior a 70 anos; trombose da veia porta; infeção por VIH (se células CD4 <100/μL ou virémia não controlada); doença renal prévia e não associada à doença hepática; sépsis intra-hepática ou biliar; hipoxemia grave secundária a *shunts* direito-esquerdo (PO<sub>2</sub> < 50mmHg); hipertensão pulmonar grave (> 35mmHg); cirurgia hepatobiliar extensa prévia; desnutrição ou obesidade graves; neoplasia extra-hepática prévia; e ausência de suporte social ou patologia psiquiátrica não controlada que comprometam a adesão terapêutica pós-transplante. <sup>(6)</sup>

### **1.4. Terapêutica Imunossupressora**

No período pós-operatório imediato é instituído um regime de indução de imunossupressão com uma terapêutica tripla com um corticosteroide, um inibidor da calcineurina (ICN) e um antimetabolito. Se o doente em causa apresentar algum grau de insuficiência renal deve-se optar por atrasar o início do ICN, já que neste período o doente se encontra mais suscetível de sofrer lesão renal aguda. Alternativamente, caso a creatinina sérica se encontre acima de 2 mg/dL ou o doente se encontra sob terapêutica de substituição renal, pode ser instituído Tacrolimus numa dose baixa. <sup>(7)</sup>

Relativamente aos corticóides, estes são a 1ª linha de tratamento na rejeição aguda de enxerto, e altas doses endovenosas são iniciadas no período peri-operatório, sendo depois substituídas por formulações orais, e progressivamente feito desmame até uma dose de 20 mg por dia durante os primeiros 3 a 6 meses após o transplante. Os seus efeitos adversos são importantes e afetam vários sistemas do nosso organismo, podendo causar inúmeros



efeitos adversos (Tabela 1). Pensa-se que esta classe de fármacos pode aumentar a replicação do vírus da Hepatite C (VHC), pelo que o seu uso nos doentes cujo transplante foi realizado por cirrose causada por este vírus deve ser cauteloso. <sup>(8, 9)</sup>

Dentro do grupo dos ICN, a Ciclosporina é um fármaco administrado por via oral, de 12 em 12 horas, com uma semivida de cerca de 15 horas, e é metabolizado no citocromo CYP3A4. No período do pós-operatório precoce a dose utilizada é mais alta, como forma de prevenir a rejeição do enxerto, sendo que a dose de manutenção é progressivamente reduzida (entre 50-100 ng/mL), visto que os efeitos adversos a longo prazo associados a este fármaco condicionam considerável morbilidade. O principal efeito sistémico da Ciclosporina é a vasoconstrição, a qual diminui o fluxo sanguíneo que chega aos rins, o que explica a nefrotoxicidade inerente a este fármaco, e leva ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Outros efeitos secundários importantes são descritos na Tabela 1. Já o Tacrolimus demonstrou ser superior à ciclosporina no que concerne à sobrevida, perda de enxerto, rejeição aguda e rejeição resistente a corticosteróides no 1º ano, e é atualmente o fármaco mais usado no regime de manutenção imunossupressor. Também ele é metabolizado no citocromo CYP3A4, devendo a dose ser de 4 a 6 ng/mL, e os seus efeitos adversos são semelhantes aos da Ciclosporina (Tabela 1), com menor nefrotoxicidade, mas com maior ocorrência de diabetes e de supressão da medula óssea. <sup>(8, 9)</sup>

A classe dos antimetabolitos não é usada isoladamente como terapêutica imunossupressora em doentes transplantados, mas sim em associação com um ICN ou um inibidor da mTOR, e os seus níveis séricos não necessitam de monitorização. Existem 2 fármacos pertencentes a esta classe, o Micofenolato de Mofetil (MMF) e a Azatioprina. O primeiro, que é o mais frequentemente utilizado, tem efeitos secundários gastrointestinais e sobre a medula óssea (Tabela 1); já o segundo, não tem indicação na imunossupressão pós-transplante, com exceção de mulheres grávidas. <sup>(8, 9)</sup>

Por fim, os inibidores da mTOR Sirolimus e Everolimus inibem a proliferação da população linfocitária e, apesar de também serem metabolizados no citocromo CYP3A4, não estão associados a nefro ou neurotoxicidade, diabetes ou hipertensão arterial (Tabela 1). O Sirolimus é atualmente considerado uma alternativa aos ICN, ou usado em associação a estes, de forma a diminuir a dose destes últimos. No entanto, este fármaco aumenta o risco de trombose da artéria hepática e deiscência da ferida cirúrgica, pelo que não é recomendado o seu uso nos primeiros 30 dias após o transplante. O Everolimus é um fármaco menos estudado no transplante hepático, mas tal como o Sirolimus, o seu uso deve ser evitado nos primeiros 30 dias após o mesmo. <sup>(8, 9)</sup>

Tabela 1 - Efeitos adversos dos principais imunossupressores usados pós-transplante

<b>Ciclosporina</b>	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, HTA, dislipidemia e hirsutismo.
<b>Tacrolimus</b>	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade, HTA, hiperglicemia e toxicidade GI.
<b>Sirolimus</b>	Dislipidemia, citopénias e toxicidade GI.
<b>Corticosteróides</b>	Osteoporose, ganho de peso, hiperglicemia, alterações corporais, entre outros.
<b>Micofenolato de Mofetil (MMF)</b>	Citopénias e toxicidade GI.

## 1.5. Complicações a longo prazo do transplante

### 1.5.1. Lesão renal

O espectro de disfunção renal prévio ao transplante hepático varia de um aumento mínimo da creatinina sérica a insuficiência renal em estadió terminal. As principais causas de lesão renal aguda (LRA) nos doentes candidatos a transplante são a hipovolémia, a síndrome hepatorenal, os fármacos (como AINE's e contrastes radiológicos) e as doenças do parênquima renal. A maioria daqueles com LRA secundária à síndrome hepatorenal recuperam a função renal após o transplante, no entanto, alguns destes doentes, bem como aqueles com NTA, progridem para doença renal terminal.<sup>(10)</sup>

Segundo a base de dados da UNOS (*United Network of Organ Sharing*), a incidência cumulativa de doença renal crónica aos 5 anos após transplante hepático é de cerca de 18%. Como fatores preditivos estão descritos o declínio da função renal ao longo dos primeiros 3 a 12 meses após o transplante, a idade avançada do recetor, a presença de algum grau de insuficiência renal prévia, o sexo feminino, o uso de Ciclosporina (vs. Tacrolimus), a presença de Hepatite C ou Diabetes *mellitus* previamente ao transplante.<sup>(1)</sup>

A lesão renal aguda após transplante hepático ocorre habitualmente no pós-operatório precoce. Pensa-se que a ocorrência de LRA nesta fase possa levar à progressão de doença renal prévia para um estadió terminal, e contribuir para um maior declínio da função renal associado à nefrotoxicidade induzida pelos inibidores da calcineurina (ICN), e para uma maior taxa de hipertensão e de doenças metabólicas.<sup>(11)</sup>

O principal fator responsável pela ocorrência de doença renal crónica (DRC) após o transplante hepático é a presença de alterações da função renal prévias ao mesmo. Outros fatores importantes incluem: regime imunossupressor de manutenção com um inibidor da calcineurina; presença de Diabetes *mellitus* ou Hipertensão arterial; e LRA pré ou pós-

transplante. Contudo, a causa mais comum de doença renal terminal nestes doentes é a toxicidade induzida pelos ICN (Tabela 2), pelo que a minimização do seu uso é uma problemática em estudo.<sup>(9, 12)</sup>

A presença de DRC nos doentes submetidos a transplante hepático é a segunda mais alta dos transplantes de órgão sólido, e não só leva em última instância há necessidade de terapia de substituição renal, como aumenta substancialmente o risco cardiovascular e a mortalidade destes doentes.<sup>(10, 12)</sup>

Quando se deteta no follow-up destes doentes um declínio progressivo da função renal, a primeira medida que deve ser instituída é a diminuição da dose do inibidor da calcineurina em uso, acompanhada ou não da introdução de outro imunossupressor, como é o caso do Micofenolato de Mofetil, de forma a não aumentar o risco de rejeição do enxerto. Alternativamente, encontram-se em estudo regimes sem ICN, com resultados promissores, utilizando inibidores da mTOR, que também podem ser combinados com o Micofenolato de Mofetil.<sup>(1)</sup>

### **1.5.2. Hipertensão arterial e risco cardiovascular**

Fisiopatologicamente, os doentes cirróticos candidatos a transplante apresentam uma diminuição da resistência vascular sistémica, da pressão arterial e uma circulação hiperdinâmica, consequência da vasodilatação esplâncnica, e da interação hepatorenal com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sendo que estas alterações são revertidas após o transplante.<sup>(10)</sup> Assim sendo, a prevalência de hipertensão arterial (HTA) após transplante hepático é bastante mais alta que aquela verificada antes do mesmo, variando entre 40 e 85% comparativamente aos 10-15% verificados previamente ao transplante.<sup>(8,10)</sup> A medicação imunossupressora tem um papel muito importante no desenvolvimento da hipertensão nestes doentes (Tabela 3). Dentro destes fármacos, os ICN têm este efeito secundário, sendo que a Ciclosporina parece ser aquele que mais aumenta a ocorrência e gravidade da hipertensão, através da vasoconstrição renal induzida por este fármaco.<sup>(8)</sup>

**Tabela 2 - Contribuição de cada fármaco para o desenvolvimento de Disfunção Renal**

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Sirolimus</b>	<b>Corticosteróides</b>	<b>MMF</b>
<b>Grau de contribuição</b>	Moderado	Moderado	Nenhum	Nenhum	Nenhum

Pelo contrário, os inibidores da mTOR como o Sirolimus não parecem causar hipertensão, sendo assim uma alternativa aos ICN. Também os corticosteróides podem contribuir para a ocorrência de hipertensão pelos seus efeitos mineralocorticóides, mas também por aumentarem a resistência vascular sistêmica.<sup>(8, 9, 10)</sup>

As metas terapêuticas da hipertensão nesta população são iguais à população geral, contudo, é considerada mais prudente uma meta de 130/80 mmHg, já que existe uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular, como a diabetes, a insuficiência renal e a obesidade. Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) diidropiridínicos são a 1ª linha de tratamento pelo seu efeito vasodilatador sobre a arteríola aferente, que parece contrariar o efeito vasoconstritor exercido sobre a mesma pelos ICN.<sup>(8)</sup> Contudo, cerca de 30% dos doentes vão necessitar de mais do que um agente anti-hipertensor durante a sua vida.<sup>(9)</sup> Como 2ª linha, os diuréticos de ansa como a Furosemida são recomendados, especialmente em doentes com edema periférico.<sup>(8, 10)</sup> O uso dos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA's) e dos bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARA's) é habitualmente evitado no período pós-operatório precoce, mas estes fármacos podem ser usados mais tarde no decorrer da recuperação, e são especialmente indicados nos doentes diabéticos ou com insuficiência cardíaca congestiva, requerendo apenas monitorização dos níveis séricos de potássio, já que o seu uso em concomitância com o dos ICN potencia o surgimento de hipercaliémia. Os alfa e beta bloqueantes podem ser usados como 3º agente, com exceção do Carvedilol, pois este aumenta os níveis séricos dos ICN.<sup>(8)</sup>

O follow-up e monitorização da pressão arterial deve ser feito de 6 em 6 meses, sendo que caso não se consiga controlá-la com os agentes referidos acima, se deve considerar diminuir a dose dos ICN ou mudar o regime imunossupressor de manutenção.

Quanto ao risco cardiovascular, a sua incidência está aumentada nesta população, sendo uma importante causa de morte não relacionada com a doença hepática e responsável por cerca de 12 a 16% das mortes. Os fatores de risco para doença cardiovascular após o transplante incluem: sexo masculino; idade avançada na altura da cirurgia; HTA pós-transplante; e Diabetes *mellitus* pós-transplante. É por isso de extrema importância intervir nos fatores de riscos modificáveis, através do controlo da HTA, da diabetes e da função renal.<sup>(8)</sup>

Tabela 3 - Contribuição de cada fármaco para o desenvolvimento de HTA

	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Corticosteróides	MMF
<b>Grau de contribuição</b>	Moderado	Ligeiro	Nenhum	Moderado	Nenhum

### 1.5.3. Diabetes mellitus

O surgimento de Diabetes *mellitus* de novo após transplante hepático é uma complicação com repercussão importante na sobrevida do enxerto e do paciente, visto que aumenta o risco cardiovascular, infeccioso e de rejeição crónica, bem como o risco de trombose da artéria hepática. A sua incidência pré-transplante é de 10 a 15%, com um aumento significativo para mais do dobro após. O desenvolvimento desta patologia é decorrente da terapêutica imunossupressora com corticosteróides e ICN (Tabela 4), sendo que a maioria ocorre nos primeiros 6 meses após a cirurgia. Uma pequena parte destes doentes recuperam o controlo glicémico, mas 20 a 40% acabam por desenvolver a doença.<sup>(9, 10)</sup> Como fatores de risco, estes podem ser classificados em:

- Dependentes do dador, e incluem idade superior a 59 anos, dador cadáver, com esteatose hepática ou alteração da função hepática;
- Dependentes da técnica cirúrgica, que incluem um tempo isquemia fria superior a 9 horas, não utilização de terapêutica de indução imunossupressora e rejeição aguda do enxerto;
- Clássicos, como hiperglicemias de jejum prévias ao transplante, raça negra ou hispânica, IMC superior a 25, e história familiar de diabetes;
- Específicos do transplante hepático, que são a infeção pelo VHC e a terapêutica imunossupressora.<sup>(13)</sup>

Outros fatores de risco para a ocorrência desta doença são a idade do recetor superior a 49 anos, hipomagnesemia e obesidade do tipo central.<sup>(8, 10, 13)</sup>

Tabela 4 - Contribuição de cada fármaco para o desenvolvimento de DM

	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirolimus	Corticosteróides	MMF
<b>Grau de contribuição</b>	Ligeiro	Moderado	Nenhum	Severo	Nenhum

Relativamente ao mecanismo de ação dos corticosteróides, estes diminuem a produção de insulina e a sensibilidade periférica à mesma, e também aumentam a gliconeogénese a nível hepático. Já os ICN podem diminuir a síntese e secreção de insulina por toxicidade direta sobre as células beta pancreáticas, para além de serem responsáveis por fenómenos de resistência periférica à insulina e hiperinsulinémia, sendo que o Tacrolimus tem uma maior taxa desta complicação que a Ciclosporina.<sup>(10)</sup> O manejo destes doentes no que toca ao controlo glicémico e lipídico é igual ao da população geral.<sup>(8)</sup>

#### 1.5.4. Dislipidemia

A dislipidemia é incomum nos doentes candidatos a transplante hepático devido à perda de função de síntese hepática provocada pela presença de cirrose.<sup>(9)</sup> Contudo, a incidência após transplante hepático estima-se entre 45 a 69%. Os fatores de risco incluem a terapêutica imunossupressora, doença hepática colestática, obesidade, disfunção renal e diabetes. Dentro dos fármacos imunossupressores, o Sirolimus é o que maior associação tem com a ocorrência desta alteração do metabolismo lipídico, mas também a Ciclosporina e os corticosteróides manifestam este efeito secundário a longo prazo. Já o Tacrolimus exerce um efeito mínimo sobre o metabolismo dos lípidos, sendo os antimetabolitos os únicos que não parecem interferir no mesmo (Tabela 5).<sup>(8, 9)</sup>

Quanto ao uso de Estatinas nesta população, a Pravastatina (40 a 80mg/dia) e a Fluvastatina (40mg 2id) são as mais recomendadas, visto que estas não são metabolizadas no mesmo citocromo que os fármacos usados no regime imunossupressor, e obtêm uma redução das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) na ordem dos 30 a 35%. Após o transplante, estes doentes devem fazer avaliações do perfil lipídico aos 3, 6 e 12 meses, e a partir daí anualmente. Os Fibratos não são recomendados caso os doentes estejam sob Ciclosporina, já que esta classe de fármacos potencia a nefrotoxicidade associada a este ICN. Por seu lado, os sequestradores de ácidos biliares diminuem a concentração sérica do Micofenolato de Mofetil, pelo que o seu uso deve ser evitado em regimes que incluam este último.<sup>(8)</sup>

**Tabela 5 - Contribuição de cada fármaco para o desenvolvimento de Dislipidemia**

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Sirolimus</b>	<b>Corticosteróides</b>	<b>MMF</b>
<b>Grau de contribuição</b>	Moderado	Ligeiro	Severo	Moderado	Nenhum

### 1.5.5. Síndrome metabólica

A definição desta síndrome inclui pelo menos 3 das seguintes alterações: hipertensão, resistência à insulina, obesidade, hipertrigliceridemia e baixo nível de lipoproteínas de alta densidade (HDL).

Trata-se de uma complicação comum após transplante hepático, sendo a sua prevalência superior à da população não transplantada, com cerca de 52% dos doentes a desenvolverem esta síndrome após o transplante, a maioria nos primeiros 12 meses, e em que apenas 5% já a tinham antes do mesmo. Está ainda associada a um aumento significativo da morbilidade nesta população, pelo que é extremamente importante a deteção precoce dos fatores acima descritos e tratamento adequado de cada um. <sup>(8)</sup>

### 1.5.6. Obesidade

A obesidade é atualmente considerada como a epidemia do século XXI, em especial nos países com maior poder socioeconómico. Em 2010, 35,7% dos adultos residentes nos EUA eram obesos, e desde então este número tem vindo a aumentar.<sup>(14)</sup> De entre os candidatos a transplante hepático 15 a 30% são obesos, sendo que cerca de um terço dos doentes que apresentavam um IMC abaixo de 25 antes do transplante hepático se tornam obesos após o mesmo. Este aumento do peso corporal é progressivo, com 33,7% de obesos após 1 ano de transplante e 40,3% ao fim de 5 anos. A UNOS estima que 54% dos doentes transplantados hepáticos tenham obesidade. Para além disso, a maioria dos doentes que já eram obesos antes da cirurgia, assim permanecem após a mesma. <sup>(9)</sup>

Vários fatores contribuem para a alta prevalência de obesidade nesta população, nomeadamente o uso de corticosteróides e a reversão da cirrose. Como principais fatores de risco incluem-se uma idade superior a 50 anos na altura do transplante, obesidade prévia, dose cumulativa de corticóides, diabetes *mellitus* prévia e *de novo* 1 ano pós-transplante, e a presença de doença do fígado gordo não alcoólico (conhecida como *nonalcoholic fatty liver disease* - NAFLD). <sup>(9)</sup>

A NAFLD é atualmente a causa mais comum de doença hepática crónica, e a sua prevalência como indicação para transplante hepático tem vindo a aumentar (de 1,2% em 2001 para 9,7% em 2009), estimando-se que em 2020 a esteatohepatite não alcoólica (designada como *nonalcoholic steatohepatitis* – NASH) será a principal indicação para o mesmo. Também a prevalência de NAFLD nos candidatos a transplante e nos doentes transplantados tem vindo a aumentar, podendo atingir os 43% após o transplante em

doentes sem NASH prévia (Tabela 6).<sup>(9)</sup> Na população adulta dos EUA a prevalência de NAFLD e NASH é de 30% e 12%, respetivamente.<sup>(14)</sup>

Como a NAFLD está diretamente relacionada com a obesidade, a prevalência desta última como complicação do transplante hepático irá também aumentar ao longo dos próximos anos.<sup>(8)</sup>

Relativamente aos ICN, a obesidade é mais comum naqueles que usam Ciclosporina do que naqueles sob Tacrolimus.<sup>(8, 9)</sup>

As principais recomendações passam pela educação alimentar e um plano de exercício físico adequado às limitações de cada doente, sendo que é possível, caso estas medidas não sejam suficientes, substituir a Ciclosporina pelo Tacrolimus. A cirurgia bariátrica é uma opção a considerar em pacientes selecionados, e poderá até ser feita no mesmo tempo operatório que o transplante nos doentes previamente obesos.<sup>(8)</sup>

#### 1.5.7. Neoplasias

Os casos de neoplasias de novo após transplante hepático têm aumentado nos últimos anos, e a sua incidência varia entre 3 a 26%, superior à da população geral, sendo este facto atribuído à imunossupressão de longo prazo.<sup>(15)</sup>

Como fatores de risco documentados são de salientar o tabagismo, o consumo regular de álcool, a idade superior a 40 anos, alguns vírus oncogénicos (EBV, CMV e VHC) e a presença de condições pré-malignas, como o esófago de Barrett, a colite ulcerosa, as doenças mieloproliferativas, a atipia cervical, a doença de Caroli e os pólipos do cólon.<sup>(7,15)</sup>

Dentro dos tipos de cancro mais comuns nesta população de doentes, as neoplasias dermatológicas são as mais prevalentes, sendo responsáveis por 40% das neoplasias após transplante hepático. Os principais fatores de risco são os ICN e a azatioprina, sendo também dose-dependente, pelo que se recomenda evicção da exposição solar e cessação tabágica. Também se pode substituir o ICN por Sirolimus em doentes de alto risco.<sup>(8)</sup>

**Tabela 6 - Frequência de NAFLD nos recetores de Transplante Hepático**

<b>Histologia</b>	<b>Recetores de transplante previamente com NASH</b>	<b>Recetores de transplante sem NASH prévia</b>
<b>NAFLD</b>	31 – 100%	10 – 43%
<b>NASH</b>	11 – 38%	0 – 3%
<b>Cirrose</b>	0 – 10%	6 – 7%



**Tabela 7 - Contribuição de cada fármaco para o desenvolvimento de Neoplasias**

	<b>Ciclosporina</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Sirolimus</b>	<b>Corticosteróides/ MMF</b>	<b>Azatioprina</b>
<b>Grau de contribuição</b>	Severo	Severo	Nenhum	Ligeiro	Moderado (> cutâneos)

Os distúrbios linfoproliferativos são o 2º tipo de neoplasia mais documentado, tendo como principais fatores de risco os vírus oncogénicos citados acima, em especial o vírus EBV nos doentes com imunodeficiência primária ou adquirida.<sup>(15)</sup>

A recorrência do carcinoma hepatocelular ocorre em 10 a 15% dos doentes, a maioria nos primeiros 18 a 24 meses após o transplante, e os principais locais de recorrência são no fígado, pulmão, osso e glândulas suprarrenais. Adicionalmente, o imunossupressor usado no regime de manutenção deve ser substituído pelo Sirolimus, que provou ser eficaz na prevenção da recorrência do carcinoma hepatocelular.<sup>(7)</sup>

Outras neoplasias de incidência relevante são: o carcinoma colo-retal, em que a colangite biliar primária (CBP) e colite ulcerosa constituem fatores de risco independente; as neoplasias da cabeça e pescoço, em que o tabagismo e o consumo regular de álcool são os principais fatores de risco; a neoplasia do pulmão, em que o tabagismo e a cirrose alcoólica constituem fatores de risco importantes; as neoplasias ginecológicas e urológicas, excetuando a neoplasia da próstata que não tem incidência aumentada nestes doentes.<sup>(15)</sup>

### **1.6. Outcome e qualidade de vida pós-transplante**

Apesar de inicialmente quando surgiu ser um procedimento de alto risco, nos dias de hoje, graças aos avanços cirúrgicos e a nível da terapêutica imunossupressora, o transplante hepático apresenta taxas de sobrevivência a 1 ano de 83 a 88%, a 10 anos de 68 a 72% e a 18 anos de 48 a 56%. Com o aumento da sobrevida destes pacientes, é essencial melhorar também a qualidade de vida dos mesmos, já que estes atribuem maior importância a este parâmetro do que à longevidade.<sup>(16)</sup> Por isso, o *outcome* a longo prazo não deve apenas ser avaliado pelo aumento do número de anos de vida, mas também pela melhoria da qualidade de vida após o transplante, a qual engloba o bem-estar físico, psicológico e social.<sup>(17)</sup>

Relativamente à esperança média de vida, esta continua a ser inferior à da população

geral, com uma perda média de cerca de 7 anos, a qual pode ser maior nos doentes que foram submetidos a transplante por VHC, CHC ou doença hepática alcoólica. O risco de morte é 2,4 vezes e o de morte prematura 5,8 vezes superior ao da população geral, nos doentes com idade inferior a 75 anos. As principais causas de morte são as neoplasias (superior a 20%), seguidas pelas doenças cardiovasculares (cerca de 15%) e infeções (aproximadamente 10%). Já as causas de morte prematura estão relacionadas também com neoplasias, infeções, doença renal e doença hepática. Dentro das causas de morte externas, a sua incidência é maior nos doentes transplantados por infeção por VHC, nomeadamente por suicídio que é responsável por até 6% das mortes prematuras nesta subpopulação de doentes transplantados. <sup>(18)</sup>

A qualidade de vida após o transplante hepático melhora quando comparada com o estado prévio ao mesmo, no entanto, quando comparada com indivíduos saudáveis, esta população tem deficits significativos em múltiplos domínios. Por exemplo, até 76% dos doentes transplantados mantêm queixas de fadiga grave e má qualidade do sono, valor que rondava os 86% previamente à cirurgia. Melhorias subtis na qualidade de vida são constatadas no primeiro ano pós-transplante, mas esta declina nos 12 anos seguintes de forma progressiva. Verificou-se que doentes do sexo feminino têm piores *outcomes* no que toca ao sofrimento físico e da função pessoal, enquanto que em termos etiológicos, os doentes transplantados por doença autoimune, hepatite C e doença hepática alcoólica têm pior qualidade de vida em todos os domínios quando comparados com os doentes submetidos a transplante por outras indicações. <sup>(17)</sup>

A síndrome depressiva ocorre em até um terço dos doentes transplantados, existindo um aumento da mortalidade a longo prazo associado a esta doença psiquiátrica, com um risco mais de duas vezes superior àqueles que não apresentam sintomas depressivos. Observou-se também que a depressão é um fator de risco para a disfunção sexual em ambos os sexos, pelo que o rastreio desta patologia e tratamento precoce da mesma são extremamente importantes. <sup>(17)</sup>

Cada vez mais a função sexual é tida como um fator de qualidade de vida. Antes do transplante, a disfunção sexual está relacionada com uma desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e com a gravidade da doença hepática subjacente. Foi possível verificar que quanto maior o score de MELD, maior o grau de disfunção erétil e menor a atividade sexual, sendo que até 50% dos doentes que aguardam transplante manifestam diminuição da libido, hipogonadismo, infertilidade, ginecomastia e baixos níveis de testosterona. Contudo, mesmo após transplante, cerca de 34% destes doentes

permanecem com queixas de disfunção erétil, para a qual também contribuem fatores como a hipertensão e diabetes *de novo*. Como forma de colmatar esta problemática, foi demonstrado que o uso de Sildenafil é eficaz e seguro nos recetores de transplante renal, sem afetar os níveis séricos da Ciclosporina ou do Tacrolimus. Também nas mulheres o eixo hipotálamo-hipófise-gónadas se encontra desregulado na doença hepática terminal, sendo que só 42% destas tinham ciclos menstruais regulares, 28% tinham ciclos irregulares e 30% estavam em amenorreia. Após o transplante, a maioria volta a apresentar ciclos regulares, mas até 26% permanecem com menstruações irregulares.<sup>(17)</sup>

A entrada no mercado de trabalho após transplante hepático também sofre constrangimentos, com apenas 24,4% dos doentes a retornarem à atividade laboral 24 meses após a cirurgia. Como fatores discriminadores positivos constatarem-se: idade inferior a 40 anos; sexo masculino; ensino superior; raça caucasiana e emprego prévio. Para além disto, doentes que receberam transplante por doença hepática alcoólica apresentaram uma taxa de empregabilidade inferior àqueles submetidos a transplante hepático por outras etiologias.<sup>(17)</sup>

Assim, a saúde psicológica, desempenho sexual e problemas financeiros, matrimoniais e relacionados com o emprego, são muitas vezes desvalorizados nesta população, e se nunca forem discutidos, continuam a exercer a sua influência negativa na qualidade de vida dos doentes, com impacto na mortalidade a longo prazo dos mesmos.

### 1.7. Ideias-chave

- > Incidência de neoplasias, síndrome metabólica e obesidade que a população geral;
- Elevada prevalência de HTA, DM tipo 2 e DRC, potenciadas pelos imunossuppressores;
- Dificuldade de reintegração no mercado de trabalho, depressão e disfunção sexual em até 1/3 dos doentes



**Pior qualidade e < esperança de vida ( $\cong$  menos 7 anos), com risco de morte 2,4x e de morte prematura 5,8x maior!**

Figura 2 - Quadro-resumo das complicações e *outcome* a longo prazo

## 2. Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 82 anos de idade, residente na Figueira da Foz, com antecedentes pessoais de tosse convulsa há 78 anos, otites de repetição na infância, apendicectomia há 64 anos, colecistectomia há 39 anos, hipertensão arterial há mais de 30 anos, transplante hepático há 26 anos, hipotireoidismo com uma duração que não sabe especificar, gota há 12 anos, aneurisma da aorta com colocação de prótese há 5 anos e doença renal crónica por provável toxicidade pela ciclosporina, com necessidade de hemodiálise há 2 anos. Medicada habitualmente com: ciclosporina 25mg, 2 vezes por dia; esomeprazol 40mg, 1 vez por dia; levotiroxina 0,075mg, 1 vez por dia; nifedipina 20mg, 2 vezes por dia; carbonato de cálcio 1000mg, 3 vezes por dia; calcitriol 0,25mg, 1 vez por dia; ácido fólico 5mg, 1 vez por dia; eritropoietina, em dose que não sabe especificar, 3 vezes por semana; e lorazepam 3mg, 1 vez por dia.

Aparentemente assintomática até há cerca de 39 anos, altura em que inicia quadro de dor no hipocôndrio direito, cefaleia, cansaço e enfartamento pós-prandial, tendo sido diagnosticada com litíase vesicular e colecistectomizada. Ainda durante a investigação laboratorial do quadro clínico, constatou-se a presença de cirrose hepática de etiologia viral não-A e não-B. Por este motivo, é colocada em lista de espera para transplante hepático em França, país no qual residia na altura. Meses antes da realização do mesmo, tem um episódio de edema pulmonar aguda com necessidade de internamento.

Em Novembro de 1991, apesar de ainda não ser conhecida a etiologia que levou à cirrose, é submetida a transplante hepático, cujo procedimento cirúrgico decorreu sem intercorrências, no entanto, durante o internamento subsequente foi detetada a presença de um coágulo no enxerto, que resolveu com terapêutica médica. Ficou medicada após o transplante com corticóide e ciclosporina PO 50mg, 3 vezes por dia. Com a descoberta de um novo tipo de hepatite em 1989, a C, e o surgimento de testes laboratoriais que permitiam confirmar a sua presença em 1993, foi então neste ano que a doente foi diagnosticada com Hepatite C e iniciou terapêutica com interferão e ribavirina, sem obter resposta virológica completa com estes agentes. A doente não conseguiu identificar qualquer comportamento de risco que pudesse ser responsável pela infeção, e nega ter recebido transfusões sanguínea antes do transplante. O marido da doente também foi testado e não era portador da infeção.

Durante o seu follow-up ao longo dos últimos 25 anos, determinou-se que o genótipo da hepatite C da doente é o 1B, e verificaram-se múltiplos internamentos, quer em Portugal, quer em França, devido à deterioração da função renal e por rutura de varizes esofágicas.

Em 2013, após detecção em exames de rotina, é submetida a cirurgia de correção de aneurisma da Aorta Abdominal, com colocação de *stent*, que decorreu sem intercorrências.

Em Julho de 2015, iniciou tratamento com Sofosbuvir, Ledipasvir e Ribavirina, que terminou em Dezembro desse mesmo ano, com resposta virológica sustentada e carga viral indetetável.

A 23 de Março de 2016 foi internada no HSM durante 8 dias com o diagnóstico de IRA, com valores de creatinina na ordem dos 5-6 mg/dL, e pielonefrite a *E. coli*, tendo realizado antibioterapia, 3 sessões de hemodiálise e 2 unidades de concentrado eritrocitário por apresentar 7,8 g/dL de hemoglobina, com ferro e ferritina dentro dos valores de referência.

Realizou em Abril de 2016 elastografia hepática transitória, tendo obtido um valor superior a 12,5 kPA, correspondente a cirrose hepática, e encontrando-se na altura, de acordo com as análises de rotina, na classe A da classificação de Child-Pugh. A 26 de Abril de 2016, após consulta de Hepatologia em França em que a avaliação analítica apresentava valores de creatinina sérica de 3,39 mg/dL e hemoglobina de 7 g/dL, foi observada pela Nefrologia e internada a 27 de Abril durante cerca de um mês. Durante a primeira semana de internamento, recebeu 5 unidades de concentrado eritrocitário e hidratação parentérica com solução salina isotónica, com melhoria da função renal e descida da creatina para 2,1 mg/dL. Após esta melhoria inicial do estado clínico da doente, esta inicia quadro de dispneia com surgimento de ingurgitamento jugular, sem sinais de sobrecarga intersticial, e com elevação do BNP de 600 para 1025 pg/mL. O ecocardiograma realizado mostrou disfunção diastólica com aumento das pressões de enchimento, pelo que é feito reforço do tratamento diurético com furosemida 1000mg, hidroclorotiazida 75mg e espironolactona 25mg, e substituído o atenolol por bisoprolol 5mg. Sob esta terapêutica a doente perdeu 2 kg e apresentava na altura uma natriurese de 50 a 90 mmol/24h, com aumento dos valores de creatinina para 4,02 mg/dL, bem como circulação venosa colateral. Durante o internamento, a avaliação laboratorial demonstrou uma anemia microcítica hipocrômica com reticulocitose, plaquetas 100.000/L, AST 42 UI/L, GGT 283 UI/L, FA 317 UI/L, carga viral de HCV negativa e TGF 21 mL/min, compatível com estadio IV de DRC. Foi ainda realizada TC abdominal que revelou a presença de ectasia da aorta ascendente aos 41mm, sem compressão extrínseca, e dilatação das veias sub-hepáticas, atribuída à disfunção cardíaca. Realizou ainda a 9 de Maio endoscopia digestiva alta que mostrou a presença de variz esofágica com hemorragia ativa,

a qual foi cauterizada. Tem alta a 23 de Maio melhorada da anemia e função renal, com valores de hemoglobina na ordem dos 10 g/dL e de creatinina na ordem dos 2 mg/dL.

A 31 de Maio de 2016, após consulta de Nefrologia, tem episódio de paragem cardiorrespiratória, acompanhado de hipotermia, o qual foi revertido com sucesso pelas manobras de reanimação, tendo ficado internada para observação no SU do HSM, com alta poucos dias depois clinicamente estável.

No início de 2018, a doente faleceu no contexto de agudização da sua insuficiência renal crónica.

A figura 2 representada abaixo resume os principais acontecimentos relativos ao estado clínico da doente ao longo dos anos.



Figura 3 - Cronologia dos acontecimentos de saúde relevantes

### 3. Discussão

Este caso clínico reveste-se de particular interesse, uma vez que a sobrevida pós-transplante nesta doente foi superior a 26 anos, quando os estudos mais recentes que avaliam a sobrevida a longo prazo desta população reportam apenas valores aos 18 anos pós-transplante, sendo que existem 48 a 56% de doentes vivos a essa data.<sup>(17)</sup> Para além disso, dos 26 anos de sobrevivência após o transplante hepático, cerca de 24 destes foram passados com a infeção pelo vírus da hepatite C presente no organismo da doente, o que por si só traria uma menor sobrevida a longo prazo, com taxas de sobrevida do doente e do enxerto com uma diferença de até 10% aos 3 anos, comparativamente aos doentes transplantados negativos para VHC.<sup>(19)</sup>

#### 3.1. Hepatite C

A infeção por VHC é a indicação mais comum para transplante hepático, e todos os doentes com níveis séricos de RNA detetáveis por técnicas de PCR sofrem reinfeção do enxerto por altura da reperfunção do órgão. É também comum um aumento da carga viral, com valores que poderão ser 10 a 20 vezes superiores àqueles verificados antes do transplante.<sup>(19)</sup> O diagnóstico da recorrência é histológico: 5 anos após o transplante, 80% dos doentes apresentam recorrência histológica, 30% têm cirrose, e 2 a 5% manifestam Hepatite Colestática Fibrosante, uma forma mais grave que leva a falência precoce do enxerto, e parece estar associada a altas taxas de replicação vírica.<sup>(20)</sup>

A progressão natural da doença é mais célere e mais agressiva do que anteriormente, devido à imunossupressão iatrogénica necessária à indução de tolerância do organismo ao enxerto.<sup>(20)</sup>

O papel de cada classe farmacológica na evolução da recorrência é mais controverso:

- Inibidores da calcineurina - estudos *in vitro* demonstraram que a Ciclosporina exerce um efeito inibitório na replicação viral do VHC, não se verificando o mesmo com o Tacrolimus. Os poucos estudos *in vivo* mostraram que não existem diferenças significativas entre os dois fármacos relativamente ao aumento da carga viral, mortalidade por infeção e falência do enxerto, apenas o tempo de recorrência da infeção é menor com o Tacrolimus. Portanto, não existe ainda evidência que leve à recomendação de um destes fármacos em detrimento do outro;

- Corticosteróides – os bólus devem ser evitados na rejeição moderada, uma vez que pioram o prognóstico, com aumento da replicação viral, recorrência mais agressiva e aumento da mortalidade no período pós-transplante precoce. Quanto ao uso destes

fármacos no regime de indução de imunossupressão, uma estratégia livre de corticosteróides não demonstrou diferenças na virémia, progressão da fibrose e sobrevivência quando comparado com o uso destes fármacos, com menos recaídas, falência de tratamento antiviral e episódios de hepatite aguda, pelo que se conclui que este regime é seguro na população VHC positiva;

- Antimetabolitos – quando se compara o MMF com a Azatioprina, o primeiro parece aumentar a carga viral, sem que se verifique diferenças entre os dois fármacos no que toca à taxa de recorrência da infeção e à sobrevivência. Relativamente à Azatioprina, os grupos populacionais que recebem este fármaco obtêm melhores resultados que aqueles sob o uso de MMF, possivelmente devido a um efeito antiviral que este fármaco parece exercer;

- Inibidores da mTOR – são escassos os estudos relativamente ao seu efeito no curso da recorrência da hepatite C, mas os estudos retrospectivos sugerem um efeito benéfico. <sup>(19)</sup>

Concluindo, não existe um regime de imunossupressão ideal para esta subpopulação, devendo apenas ser evitado um estado excessivo de imunossupressão, como o uso de regimes triplos ou quádruplos em doses habituais, ou de bólus de corticosteróides.

Sem tratamento, o vírus levará a fibrose progressiva e cirrose hepática, com falência do enxerto e necessidade de novo transplante.<sup>(7)</sup> Os fatores associados a uma recorrência mais grave e menor sobrevida do enxerto e dos doentes VHC positivos, são os seguintes:

1. **Idade avançada do dador**, sabendo-se que aos 5 anos a sobrevida cai abaixo dos 50% quando o dador tinha uma idade entre 65 e 69 anos, pelo que se recomenda o uso de dadores com menos de 65 anos;
2. **Tempo de isquemia**, sendo que um tempo de isquemia fria superior a 12 horas tem um impacto negativo na sobrevida global, e um tempo de isquemia quente superior a 90 minutos está associado a diminuição da sobrevida do enxerto;
3. **Genótipos 1b**, como é o caso da doente, e **4** foram associados a piores *outcomes*, bem como cargas virais elevadas aos 12 meses pós-transplante;
4. **Infeção pelo CMV** foi associada a uma maior gravidade da recorrência da infeção, maior progressão para cirrose (50% vs. 11% em CMV negativos) e maior taxa de falência do enxerto (45% vs. 16% em CMV negativos);
5. **Síndrome metabólica** está associada a uma maior taxa de progressão para fibrose. Também a presença de **resistência à insulina e Diabetes** afeta negativamente a mortalidade e taxa de progressão para fibrose, com uma taxa de 43% aos 5 anos comparativamente a 21% naqueles sem aumento da resistência periférica à insulina;



6. **Pico sérico da AST, bilirrubinas e padrão colestático** estão associadas a uma taxa de progressão para cirrose superior. Isto também acontece na presença de balonização dos hepatócitos, sendo que a gravidade é maior e o tempo até à recorrência é inferior quando ocorre nos primeiros 12 meses após o transplante;
7. **Evidência histológica de inflamação moderada a grave e necrose confluyente** aos 12 meses estão associadas a progressão mais rápida para cirrose. <sup>(19)</sup>

Quanto a dadores VHC positivos, não se verificou que tivesse um impacto negativo na gravidade ou sobrevida, pelo que estes dadores podem ser usados em recetores seroconcordantes, desde que o dador tenha provas de função hepática e ecografia normais, e idade inferior a 50 anos, e que o recetor seja do genótipo 1. <sup>(19)</sup>

Só em Dezembro de 2015 é que a doente completou o tratamento para o VHC com Sofosbuvir, Ledipasvir e Ribavirina, obtendo com estes agentes resposta virológica sustentada. A doente, na altura do tratamento, já apresentava novamente cirrose hepática, embora compensada. Contrariamente ao acontecia quando a doente foi transplantada por ainda não existir na altura um tratamento curativo para o vírus, os doentes com indicação para transplante hepático por cirrose pelo VHC devem receber tratamento com os novos antivirais de ação direta antes da cirurgia, sempre que o seu estado clínico assim o permita.

### **3.2. Tolerância operacional**

O fígado é considerado um órgão imunologicamente privilegiado. A possibilidade de tolerância imunológica sem terapêutica imunossupressora é, por esse motivo, mais provável do que em outros transplantes. Contudo, apenas num subgrupo de 20% dos recetores é que este fenómeno, também conhecido como tolerância operacional, acontece, sendo possível descontinuar o uso de imunossupressores mantendo uma função normal do enxerto. <sup>(21)</sup>

Esta tolerância imunológica espontânea é caracterizada por infiltrados portais persistentes, com um curso clínico benigno e sem evidência longitudinal de lesões relevantes no enxerto. O padrão histológico que se observa aponta para uma interação imunológica duradoura que parece envolver números aumentados de células T reguladoras, e posterior *downregulation* de genes ligados à ativação endotelial e de outros associados à resposta imune. Recentemente, verificou-se que este fenómeno é mais prevalente caso o desmame seja tentado numa fase mais tardia após o transplante, e também quando a idade do recetor é mais avançada, sugerindo que pode ser necessário que ocorra um desgaste gradual do *pool* de células T alorreativas por exaustão ou senescência das mesmas. <sup>(22)</sup>

Assim sendo, a opção pela descontinuação da imunossupressão farmacológica torna-se atrativa quando pensamos na qualidade de vida dos doentes. Os dados disponíveis, apesar de reduzidos em termos de amostragem, mostram que o desmame progressivo pode ser realizado com segurança em doentes selecionados: os episódios de rejeição do enxerto foram ligeiros a moderados e rapidamente reversíveis, sem necessidade de uso de anticorpos como terapêutica de resgate; a perda de enxerto foi muito raramente observada, o que sugere que não ameaça a integridade estrutural e funcional do mesmo. Para avaliação da resposta é essencial a realização de biópsias antes do início do desmame, durante o mesmo e após a descontinuação desta terapêutica, de forma a poder avaliar histologicamente a presença de inflamação e fibrose. No entanto, mesmo na presença de lesão subclínica crónica do enxerto, esta não pode ser inequivocamente atribuída à ausência de imunossupressão iatrogénica, já que fenómenos como um tempo de isquemia fria prolongado, o uso de enxertos parciais e complicações vasculares ou biliares ocultas, predis põem a danos crónicos no enxerto. <sup>(23)</sup>

### **3.3. Estratégias para prevenir ou reduzir a DRC**

A doente acabou por falecer em consequência da insuficiência renal crónica que desenvolveu após o transplante, resultante do uso continuado ao longo de mais de 20 anos de Ciclosporina. Sabe-se hoje que os ICN são responsáveis pela ocorrência de diversas complicações relacionadas com a mortalidade a longo prazo nestes doentes, nomeadamente de lesão renal. A ocorrência de DRC tem importância não só pela necessidade a longo prazo de terapia de substituição renal, mas também por aumentar drasticamente o risco cardiovascular. Os principais fatores de risco para a ocorrência de DRC incluem: síndrome hepatorenal; diabetes mellitus; HTA, hepatite C; sexo feminino; e DRC prévia ao transplante. De entre estes, a doente tinha 3 deles: hepatite C, HTA e o género feminino. Devido ao facto de esta ser uma complicação que ocorre em 70 a 80% dos doentes submetidos a transplante hepático, com 18% em estadio terminal aos 13 anos pós-transplante, e que o declínio previsto da taxa de filtração glomerular (TFG) sob imunossupressão com ICN é de 20 a 30 mL/minuto, propõe-se que os candidatos a transplante tenham uma TFG superior a 40 mL/minuto, de modo a prevenir o desenvolvimento de DRC estadio IV no primeiro ano após a cirurgia. <sup>(11, 12)</sup>

De salientar ainda que, uma vez a função renal esteja alterada, a substituição do esquema imunossupressor é menos eficaz na sua preservação, porque apesar de inicialmente reversível, ocorre um aumento do risco de lesão estrutural com o passar dos

anos.<sup>(24)</sup> Estão em estudo diversas estratégias nefroprotetoras, sendo elas: 1 – redução da dose do ICN; 2 – atraso de introdução do ICN; 3 – eliminação do ICN:

1. **MMF + Dose mínima do ICN** – o MMF é um pró-fármaco que leva à supressão da proliferação dos linfócitos T e B, não estando associado a nefrotoxicidade, e não aumentando o risco cardiovascular, existindo até evidência que é eficaz na reversão de lesões estruturais no rim. Os efeitos secundários mais relevantes são gastrointestinais e hematológicos, mas que na maioria dos doentes não requerem a descontinuação do fármaco. O seu metabolito final, o ácido micofenólico, deve ser monitorizado nos primeiros meses após o transplante, visto que se verificou que a sua concentração é baixa em alguns doentes durante esse período. Num estudo prospetivo randomizado usando MMF e ICN numa dose reduzida (redução  $\geq 50\%$  da dose inicial) e comparando com o grupo de controlo sob ICN (dose que podia ser reduzida até 75% da inicial), demonstrou-se uma melhoria nos valores séricos de creatinina aos 12 meses no grupo sob MMF, sem nenhum episódio de rejeição, e ausência de melhoria no grupo de controlo. Noutro estudo, em que doentes com disfunção renal foram randomizados em dois grupos, tendo um dos grupos recebido MMF, seguido de uma redução do ICN, e o outro a dose habitual de manutenção com ICN. No grupo sob MMF houve melhoria da função renal em cerca de 62% dos doentes, permaneceu estável em 36% e sofreu agravamento em apenas 2% após 12 meses, enquanto que no grupo controlo a função renal foi-se deteriorando ao longo do estudo. Relativamente ao risco cardiovascular, a diminuição da dose de ICN esteve associada a uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica e diastólica. O *follow-up* a longo prazo aos 60 meses demonstrou uma resposta de melhoria da função renal sustentada após conversão para terapia com MMF e ICN em dose reduzida.<sup>(11, 25)</sup>
2. **MMF + Terapia de indução + Introdução protelada do ICN** – No estudo ReSpECT, os doentes foram randomizados em 3 grupos (A, B e C): o A recebeu a dose *standard* de Tacrolimus e corticosteróides; o B recebeu 2g por dia de MMF, Tacrolimus em dose reduzida e corticosteróides; e o C recebeu indução com Daclizumab, MMF, corticosteróides e Tacrolimus em dose reduzida e iniciado apenas ao 5º dia pós-operatório. Os resultados mostraram: redução da TFG de 23,61mL/min no grupo A, sem alterações significativas nos restantes; menor necessidade de diálise e da taxa de rejeição aguda comprovada por biópsia no grupo C comparativamente ao A. Noutro estudo randomizado com 2 braços, um que

recebeu Daclizumab, MMF e Tacrolimus de início protelado e em dose reduzida, e o outro recebeu o regime standard de Tacrolimus mais MMF. Em ambos os corticosteróides foram sendo reduzidos ao longo do tempo. Os resultados demonstraram: TFG média superior no braço com Daclizumab e início protelado do Tacrolimus; os episódios de rejeição aguda não foram estatisticamente diferentes.<sup>(11)</sup>

3. **MMF após desmame do ICN** – Num estudo coorte de doentes com efeitos secundários graves induzidos pela terapêutica com ICN, o potencial de recuperação renal foi avaliado após desmame completo de ICN e substituição por MMF em monoterapia. A TFG média aumentou de 37 +/- 10 para 44,7 +/- 15 mL/min/1.73m<sup>2</sup> aos 6 meses, com uma melhoria da função renal de 17,4%, sendo que 2 dos 52 doentes tiveram um episódio de rejeição aguda. Num estudo prospetivo randomizado com um *follow-up* de 5 anos, doentes sob ICN em dose *standard* foram comparados com doentes cujo ICN foi substituído por MMF, verificando-se uma maior taxa de rejeição aguda no grupo sob MMF, sem que houvesse rejeição crónica do enxerto, aumento da mortalidade ou dos efeitos secundários. Verificou-se também que o grupo sob MMF apresentou uma melhoria significativa da função renal. Contudo, noutros estudos a taxa de rejeição aguda em monoterapia com MMF chegou a atingir valores de 19,9%, pelo que apenas se recomenda o seu uso como monoterapia em doentes com risco imunológico baixo.<sup>(11, 25)</sup>

**Inibidor da mTOR após desmame do ICN** – Numa revisão sistemática e meta-análise sobre o uso de Everolimus em que foram incluídos quatro estudos, com um total de 893 doentes com uma TFG basal superior a 50 mL/minuto, três deles iniciaram Everolimus até 4 semanas após o transplante, seguido de diminuição ou descontinuação do ICN, e o outro introduziu o Everolimus entre os 12 e os 60 meses pós-operatório, seguido de descontinuação do ICN. No total, três estudos avaliaram a descontinuação do ICN e um a redução da dose. Os resultados foram: melhoria significativa da TFG, com um aumento médio de 7,4 mL/min, sem que tivesse ocorrido aumento do risco de rejeição aguda confirmada por biópsia, de perda de enxerto, da mortalidade ou da ocorrência de trombose da artéria hepática, sendo que estes três últimos estão descritos como aumentados aos 24 meses quando é feita uma introdução precoce de Sirolimus; registou-se apenas um aumento do risco global infeccioso; demonstrou-se que a introdução precoce de Everolimus (até às 4 semanas pós-transplante) com redução ou descontinuação do ICN preserva a função renal, e está associada a uma melhoria da TFG aos 12 meses. Para além disso, a função do

enxerto manteve-se preservada, à exceção de um dos estudos, em que este risco estava aumentado no grupo em que o ICN foi descontinuado. Os efeitos adversos reportados foram consistentes com os conhecidos da classe. Conclui-se que o Everolimus é um agente imunossupressor promissor, e que pode ser usado como medida nefroprotetora. O seu uso iniciado no primeiro mês após o transplante hepático, juntamente com uma dose reduzida de ICN, preserva a função renal, estando apenas associado a um aumento do risco global de infeção. <sup>(24)</sup>

**MMF + Inibidor da mTOR** – A informação sobre esta combinação terapêutica é ainda limitada. Num estudo prospetivo em que se comparou a terapia combinada de MMF e Sirolimus ao esquema de ICN e MMF, verificou-se uma melhoria da TFG aos 12 meses maior no grupo sob MMF e Sirolimus, e maior taxa de rejeição aguda confirmada por biópsia, embora sem aumento do risco de perda do enxerto. A problemática do uso combinado destas duas classes está relacionada com os efeitos secundários agonistas, o que pode limitar o seu uso. <sup>(11)</sup>

### 3.4. Terapia com células T reguladoras

Pelas características imunológicas de tolerância únicas, pelo facto de não requerer um regime de imunossupressão pré-condicionamento face a um *crossmatch* positivo e de não ser necessário um *match* HLA, o fígado oferece um local atrativo de investigação de terapias de indução de tolerância. Sabendo que as células T reguladoras (Treg) são cruciais para a manutenção da tolerância do *self*, e que estas se encontram aumentadas no sangue periférico de recetores de transplante hepático com tolerância operacional, estas células são fortes candidatas como base deste tipo de terapia. Em animais, verificou-se que é possível suprimir a resposta de células T efectoras e induzir tolerância através do fornecimento de células Treg. Num estudo recente relativo a transplantes hepáticos usando dadores vivos, demonstrou-se a indução de tolerância usando células Treg produzidas *ex vivo* seguindo o seguinte protocolo: corticóide e MMF progressivamente reduzidos, com paragem ao fim do primeiro mês pós-operatório; dose única de Ciclosporina de 40 mg/kg dada ao dia 5; infusão única de células Treg dada ao dia 13. Dos 10 doentes, 7 com doença hepática não autoimune obtiveram com sucesso desmame e cessação da terapêutica imunossupressora, encontrando-se à data da publicação do estudo sem qualquer terapia imunossupressora há pelo menos 16 meses. Uma alternativa económica para a produção destas células seria a indução farmacológica *in vivo*, possível através da administração de uma dose baixa de IL-2, que resulta numa expansão de até 8 vezes do *pool* destas células, sem aumento significativo das restantes populações de células T. <sup>(26)</sup>

## 4. Conclusão

Em suma, apesar de nas últimas 3 décadas ter ocorrido um aumento drástico da sobrevida a curto prazo dos doentes submetidos a transplante hepático graças aos regimes imunossupressores, esse aumento não se transpôs num aumento correspondente da sobrevivência a médio e longo prazo. Na verdade, estes doentes têm uma maior incidência de neoplasias, síndrome metabólica e obesidade que a população geral, e uma elevada prevalência de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crónica, o que se traduz na perda de em média 7 anos de vida. Adicionalmente, existe uma maior dificuldade de reintegração laboral, e até 1/3 apresentam depressão e disfunção sexual, contribuindo todos estes fatores para uma pior qualidade de vida, quando comparados à população não transplantada.

O facto de as causas de morte de etiologia não hepática serem as principais responsáveis pela mortalidade nesta população, nomeadamente as neoplasias, as doenças cardiovasculares e as infeções, leva-nos a concluir que os fármacos imunossupressores, em especial os inibidores da calcineurina, têm uma contribuição preponderante neste aumento de mortalidade, pelo que o enfoque da investigação atual deve passar pelo desenvolvimento de estratégias que permitam minimizar ou suprimir a imunossupressão farmacológica a longo prazo.

## **5. Agradecimentos**

Quero agradecer em primeiro lugar ao professor Doutor Rui Tato Marinho, não só pela partilha deste caso clínico referente a uma doente sua, mas também pela orientação, disponibilidade e ajuda fundamentais ao longo destes dois anos de trabalho. A sua colaboração e apoio desde a escolha do tema, bem como ao longo de todo o trabalho, foram sem dúvida essenciais para a conclusão do mesmo.

Quero também expressar o meu agradecimento ao professor Doutor José Velosa, que demonstrou sempre disponibilidade para me receber, e por me ter sugerido o professor Doutor Rui Tato Marinho como orientador do meu trabalho final de mestrado.

Finalmente, não posso deixar de agradecer aos meus pais, Luisa e António, ao meu irmão Eduardo, ao meu namorado Válder, e às minhas amigas Cátia, Cláudia, Sofia e Tânia, pelo encorajamento e suporte emocional ao longo não só destes últimos dois anos, como também durante todo o meu percurso académico, que culminou neste trabalho e na conclusão do curso de Medicina.

## 6. Referências

- (1) *Liver transplantation* (2015) Obtido de Medscape em Março de 2018: <https://emedicine.medscape.com/article/431783-overview>
- (2) *Model for End-stage Liver Disease (MELD)* (2016) Obtido de UpToDate em Março de 2018: <https://www.uptodate.com/contents/model-for-end-stage-liver-disease-meld>
- (3) Aiello, F.I., Bajo, M., Marti, F., Gadano, A., Musso, C. G. (2017) Model for end-stage liver disease (MELD) score and liver transplant: benefits and concerns. *AME Med J.* 2(11): 168-170.
- (4) *Total liver transplants* (2016) Obtido de Global Observatory on Donation and Transplantation em Fevereiro de 2018: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
- (5) *Infografia Cirrose e Cancro do Fígado* (2016) Obtido de Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia em Março de 2018: <http://www.spg.pt/publico/infografias/>
- (6) Dienstag, J.L., Chung R.T. Liver transplantation. In: Fauci A. S., Longo, D. L., Kasper D. L., Jameson J. L., Loscalzo J., Hauser S. L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw Hill Education; 2015; 2067-2075.
- (7) Dancygier H., Ahmad J., Friedman S. L. In: Mount Sinai Expert Guides: Hepatology. UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014; 405-537.
- (8) Issa, D. H., Alkhouri, N. (2015) Long-term management of liver transplant recipients: a review for the internist. *Cleve Clin J Med.* 82(6): 361-372.
- (9) Barnard, A., Konyn, P., Saab, S. (2016) Medical management of metabolic complications of liver transplant recipients. *Gastroenterol & Hepatol (N Y).* 12(10): 601-608.
- (10) Sharma, P., Bari, K. (2015) Chronic kidney disease and related long-term complications following liver transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 22(5): 404-411.
- (11) Saner, F. H., Cicinnati, V. R., Sotiropoulos, G., Beckebaum, S. (2011) Strategies to prevent or reduce acute and chronic kidney injury in liver transplantation. *Liver Int.* 32(2): 179-188.
- (12) Bahirwani, R., Reddy, K. R. (2009) Outcomes after liver transplantation: chronic kidney disease. *Liver Transpl.* 15(2): S70-S74.
- (13) Peláez-Jaramillo, M. J., Cárdenas-Mojica, A. A., Gaete, P. V., Mendivil, C. O. (2018) Post-liver transplantation Diabetes Mellitus: a review of relevance and approach to treatment. *Diabetes Ther.* 9(2): 521-543.



- (14) Ayloo, S., Armstrong, J., Hurton, S., Molinari, M. (2015) Obesity and liver transplantation. *World J Transplant.* 5(3): 95-101.
- (15) Chak, E., Saab, S. (2010) Risk factors and incidence of *de novo* malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int.* 30(9): 1247-1258.
- (16) Yang, L.S., Shan, L.L., Saxena, A., Morris, D. L. (2014) Liver transplantation: a systematic review of long-term quality of life. *Liver Int.* 34(9): 1298-1313.
- (17) Lim, K. B. L., Schiano, T. D. (2012) Long-term Outcome after liver transplantation. *Mt Sinai J Med.* 79: 169-189.
- (18) Åberg, F., Gissler, M., Karlsen, T. H., *et al.* (2015) Differences in long-term survival among liver transplant recipients and the general population: a population-based Nordic study. *Hepatology* 61(2): 668-677.
- (19) Berenguer, M., Charco, R., Pascasio, J. M., Herrero, J. I. (2012) Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int.* 32(5): 712-731.
- (20) Burra, P., De Martin, E., Zanetto, A., *et al.* (2016) Hepatitis C virus and liver transplantation: where do we stand? *Transpl Int.* 29(2): 135-152.
- (21) Benitez, C., Arancibia, J. P., Arrese, M., *et al.* (2011) Operational tolerance after liver transplantation, more common than we think: a case report. *Ann Hepatol.* 10(3): 361-364.
- (22) Taubert, R., Danger, R., Londoño, M.C., *et al.* (2016) Hepatic infiltrates in operational tolerant patients after liver transplantation show enrichment of regulatory T cells before proinflammatory genes are downregulated. *Am J Transplant.* 16(4): 1285–1293.
- (23) Feng, S., Bucuvalas, J. (2017) Tolerance after liver transplantation: where are we? *Liver Transpl.* 23(12): 1601-1614.
- (24) Lin, M., Mittal, S., Sahebjam, F., Rana, A., Sood, G. K. (2017) Everolimus with early withdrawal or reduced-dose Calcineurin-Inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 31(2): e12872.
- (25) Beckebaum, S., Cicinnati, V. R., Radtke, A., Kabar, I. (2013) Calcineurin inhibitors in liver transplantation – still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int.* 33(5): 656-665.
- (26) Whitehouse, G. P., Hope, A., Sanchez-Fueyo, A. (2017) Regulatory T-cell therapy in liver transplantation. *Transpl Int.* 30: 776-784.